



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 31/565	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/27609 (43) Date de publication internationale: 8 décembre 1994 (08.12.94)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00617 (22) Date de dépôt international: 25 mai 1994 (25.05.94) (30) Données relatives à la priorité: 93/06224 25 mai 1993 (25.05.93) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA- TOIRES BESINS ISCOVESCO [FR/FR]; 5, rue du Bourg- l'Abbé, F-75003 Paris (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): DE LIGNIERES, Bruno [FR/FR]; 34, rue des Claudines, F-91210 Draveil (FR). (74) Mandataire: BRUDER, Michel; Cabinet Michel Bruder, 10, rue de la Pépinière, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des</i> <i>revendications, sera republiée si de telles modifications sont</i> <i>reçues.</i>
(54) Title: DIHYDROTESTOSTERONE FOR USE IN ANDROGENOTHERAPY (54) Titre: DIHYDROTESTOSTERONE POUR ANDROGENOTHERAPIE (57) Abstract Composition for use in androgenotherapy and having a favorable effect on the prostate hyperplasia. The composition is characterized in that it contains dihydrotestosterone in an administered quantity corresponding to a level of dihydrotestosterone alone greater than 2.5 ng/ml and to a total plasmatic testosterone and dihydrotestosterone level greater than 3.5 ng/ml in an average male. (57) Abrégé La présente invention concerne une composition androgénotherapique à effet favorable sur l'hyperplasie de la prostate. Cette composition est caractérisée par le fait qu'elle contient de la dihydrotestostérone en quantité administrée correspondant à un taux de la dihydrotestostérone seule supérieur à 2,5 ng/ml et à un taux plasmatique total en testostérone et en dihydrotestostérone supérieur à 3,5 ng/ml chez l'homme normal.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

DIHYDROTESTOSTERONE POUR ANDROGENOTHERAPIE

La présente invention concerne des formes d'administration de la dihydrotestostérone, en abrégé DHT, dont les emplois thérapeutiques sont multiples, et en particulier des formes destinées à l'androgénothérapie, notamment chez des sujets à risque d'hyperplasie de la prostate, en particulier d'hyperplasies bénignes.

Il avait été jusqu'ici suggéré que, de l'emploi de la DHT pourraient résulter des risques pour la prostate de sujets de plus de cinquante ans. Le cancer prostatique et l'hypertrophie prostatique bénigne, en abrégé HPB, sont des désordres qui dépendent en partie des androgènes et l'on conçoit aisément que ce genre de risque est à prendre très sérieusement en considération, notamment, dans le cas du traitement de l'andropause. A partir de 60 ans, l'HPB, par comparaison avec le cas de jeunes adultes, devient une situation statistiquement normale chez les sujets non traités. La première période de croissance prostatique est liée à la puberté et à la sécrétion testiculaire d'androgènes, mais les influences hormonales sur la seconde période de croissance prostatique après 50 ans sont jusqu'à présent loin d'être identifiées avec précision.

Or, l'expérience a montré qu'une seconde augmentation rapide de la sécrétion d'androgènes testiculaires est nettement exclue et qu'au contraire, les niveaux plasmatiques des androgènes biodisponibles tendent à diminuer après 50 ans. Certains auteurs ont proposé comme explication plausible l'accumulation de DHT dans le tissu prostatique, mais cette supposition a été écartée sur la base d'études plus récentes comparant les tissus prostatiques d'origines similaires avec ou sans HPB.

Des taux normaux, voire bas, de testostérone (en abrégé T) ou de DHT, dans le plasma et le tissu prostatique sont compatibles avec le développement d'une HPB, et des régressions limitées du volume prostatique ne sont décrites que pour une suppression quasi totale de la testostérone plasmatique en circulation ou de la DHT dans le tissu prostatique, obtenus grâce à plusieurs agents pharmacologiques.

Une diminution de plus de 80% de la concentration tissulaire prostatique de la DHT par inhibition à la 5 alpha-réductase n'induit qu'une diminution moyenne de 18% du volume de la prostate; et une quasi annulation du taux plasmatique de la testostérone réduit à une moyenne de 0,1 ng/ml (c'est-à-dire 50 fois inférieur aux taux physiologiques) est nécessaire pour induire une régression de 30 à 40% du volume prostatique.

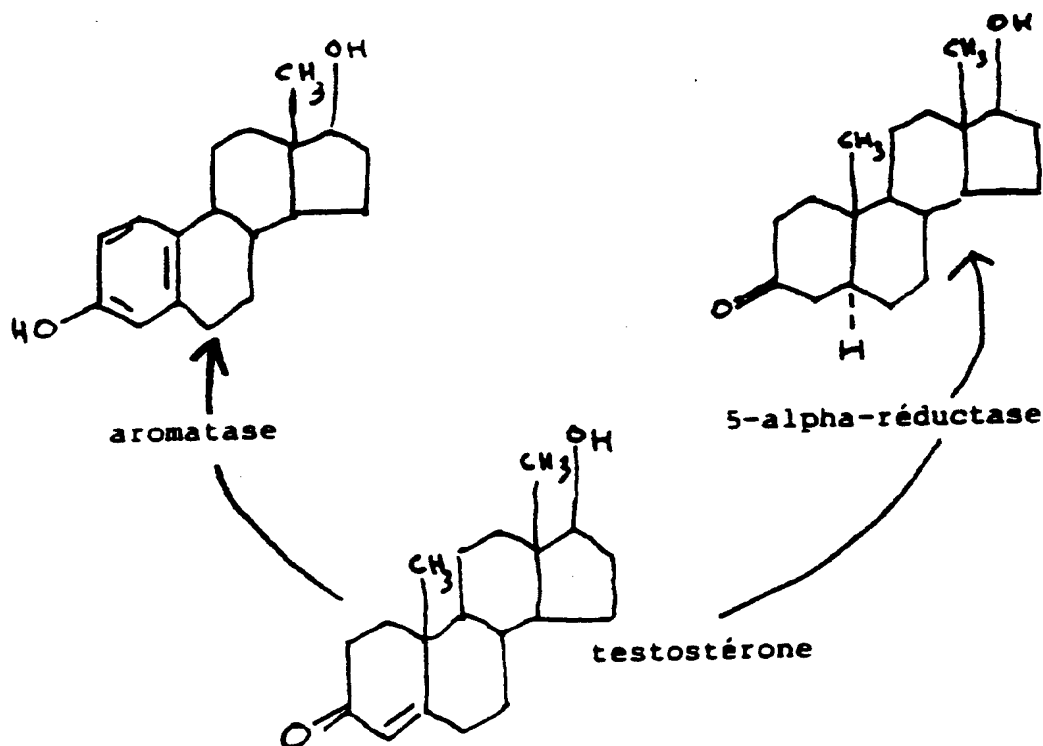
On rappellera que, par exemple la DHT présente un noyau A saturé dans sa molécule alors que, par exemple, le 17 bêta-oestradiol présente un noyau A benzénique, c'est-à-dire insaturé aromatique.

5 L'aromatase dont il sera question ci-après et dont la testostérone est le substrat, favorise la transformation de noyaux totalement ou partiellement saturés en noyaux aromatiques totalement insaturés. Quant à l'alpha-réductase, en induisant les réactions

10 de réduction des insaturations, permet la formation de la DHT à partir de la testostérone.

17-bêta-oestradiol

5-alpha-DHT



Les constatations mentionnées plus haut, ne confirment pas l'hypothèse selon laquelle toute augmentation spontanée de la stimulation, par la T ou la DHT, des cellules prostatiques épithéliales ou stromales, puisse constituer la cause initiale réelle de l'HPB chez l'homme âgé. Elles ne fournissent d'ailleurs pas d'informations utiles sur les risques et profits, pour la prostate, d'une augmentation compensatoire modérée de la stimulation androgénique chez l'homme âgé.

Comme aucun accroissement, au-delà des normes physiologiques, dans la stimulation par la T ou la DHT de la prostate ne peut expliquer l'HPB, on a proposé d'autres hypothèses.

L'une d'elles prend en considération le changement d'équilibre, en fonction de l'âge, entre oestrogènes et androgènes. Des études expérimentales ont démontré l'inaptitude des androgènes à cycles A saturés et non aromatisables en oestrogènes (à noyau A totalement insaturé) d'induire un stade initial d'hypertrophie prostatique. Des androgènes aromatisables tels que la testostérone et l'androstènedione peuvent induire des modifications hyperplasiques de la prostate de singes, mais ces effets sont inversés par addition d'un inhibiteur d'aromatase.

De même, quatorze mois de traitement par la DHT non aromatisable, de rats LW mâles susceptibles d'un

cancer de la prostate, n'ont pu induire ni une hypertrophie macroscopique, ni une microscopique, ni un cancer de la prostate. A l'inverse, des rats traités avec des doses équivalentes de testostérone ont montré
5 une incidence accrue d'hypertrophie bénigne, et un adénocarcinome a été détecté chez 24% des animaux traités, avec des tumeurs additionnelles in situ pour 16%. Parmi le groupe de référence non traité, on a observé une situation intermédiaire pour quelques cas
10 d'HPB et quelques néoplasmes in situ, mais sans adénocarcinome envahissant.

De telles expériences amènent à penser que, chez l'animal à haut risque de désordre prostatique, la T et la DHT présentent des influences très différentes,
15 un long traitement par la testostérone aromatisable augmentant l'incidence, à la fois sur les désordres prostatiques malins ou bénins, tandis que le traitement par la DHT non aromatisable diminue ces deux risques. Une étude à court terme avec un inhibiteur d'aromatase
20 chez l'homme souffrant d'HPB a montré une réduction moyenne de 26% du volume de la prostate, ce qui renforce l'hypothèse de la responsabilité, également pour l'homme, de certains oestrogènes.

Tout permet de penser qu'il existe un effet des
25 oestrogènes sur la prostate. On a pu identifier les récepteurs d'oestradiol dans la prostate humaine normale ou dans au stade initial d'HPB pour des

concentrations plus élevées chez les cellules stromales que chez les épithéliales.

On a identifié l'activité de l'aromatase susceptible de synthétiser localement des oestrogènes à partir de substrats comme la testostérone ou l'androstène-dione, dans la partie stromale de la prostate.

Des concentrations modérées d'oestrogènes en présence d'androgènes stimulent de façon spécifique la croissance stromale à court terme, mais à moyen et à long terme, les cellules stromales influencent la croissance épithéliale par des effets paracrines, tandis que les androgènes, et en particulier la DHT, influencent principalement la croissance épithéliale et maintiennent un équilibre physiologique entre stroma et épithélium.

Non seulement l'activité de l'aromatase tend à augmenter avec l'âge, mais l'expérience laisse supposer une légère tendance vers une moindre sensibilité des cellules prostatiques à la DHT avec l'âge, et au contraire, vers une plus forte sensibilité à l'oestradiol.

La stimulation par l'oestradiol peut relativement augmenter en fonction de la montée des niveaux plasmatiques des oestrogènes, de l'aromatisation de la testostérone des tissus et de la

réceptivité potentielle des cellules stromales due aux changements autocrines/paracrines.

Dans un premier temps, le stroma prolifère, créant des nodules croissants qui influenceront, dans
5 un second temps, des éléments glandulaires par stimulation paracrine. Dans un troisième temps, les facteurs autocrines/paracrines maintiendront les cellules stromales et épithéliales sous contrôle, la partie la plus agressivement croissante du tissu
10 devenant indépendante de toute stimulation stéroïde.

On peut donc en conclure que ni la DHT seule, ni l'oestradiol seul ne peuvent surstimuler les cellules stromales ou épithéliales prostatiques. Chez l'homme d'âge moyen, les modifications de la prostate
15 semblent résulter d'une augmentation progressive du rapport oestradiol/DHT dans le stroma.

Dans l'art antérieur, la plupart des manipulations hormonales se sont orientées vers une suppression des androgènes et n'ont entraîné de
20 bénéfices objectifs que lorsque la stimulation androgénique a été réduite à un niveau proche de zéro. Une telle situation ne répond pas au besoin d'une substitution hormonale andropausique.

De plus, un traitement anti-androgénique peut
25 supprimer plus de cellules normales dépendant des androgènes que de cellules stimulées par des

oestrogènes, potentiellement nocives à long terme; son avantage pourrait être limité dans le temps.

Par ailleurs, un traitement à la DHT, qui, contrairement à celui à la testostérone, inclut à la fois une activité androgénique et antiaromatisation, est assez séduisant pour son aptitude théorique possible à accroître la stimulation androgénique tout en empêchant on en réduisant considérablement la tendance, avec l'âge, à l'augmentation du rapport oestradiol/DHT. La diminution des oestrogènes, contrairement à celle des androgènes, ne présente pas d'effet secondaire appréciable chez l'homme âgé.

Selon une troisième hypothèse, on considère que la forte augmentation avec l'âge des globulines de liaisons aux hormones sexuelles (en abrégé GLHS, et en version anglaise sex hormone binding globulin, soit SHBG) constitue la meilleure explication pathogène aux désordres prostatiques.

Ce type de globuline constitue le véhicule des hormones sexuelles. Un excès de GLHS, non liée à des stéroïdes, est susceptible de se lier à certains récepteurs des membranes cellulaires prostatiques, et de déclencher des effets stimulants sur la croissance cellulaire.

La croissance in vitro, de cellules de carcinome humain est stimulée par addition de GLHS au milieu de culture. Une addition supplémentaire de

testostérone ne modifie pas ou renforce l'effet de la GLHS.

A l'inverse, l'addition de DHT à haute concentration réduit cet effet de stimulation. La saturation des sites à haute affinité de la GLHS plasmaticque par la DHT empêche la liaison de la GLHS aux récepteurs des membranes cellulaires.

Cette dernière hypothèse est compatible avec la précédente car l'augmentation de la GLHS semble liée à une augmentation en fonction de l'âge de l'activité de l'aromatase dans le foie, et que par ailleurs cela suggère également un avantage potentiel dans l'utilisation de la DHT par rapport à la testostérone.

Enfin, l'instabilité dans la stimulation androgénique peut revêtir une importance pathogénique, car une stimulation androgénique intermittente de la prostate stimule expérimentalement plus de mitose dans l'épithélium de la prostate qu'une concentration constante et stable des androgènes.

On peut donc penser d'après ces études antérieures, que des compositions de testostérone à action prolongée, avec de grandes variations des androgènes plasmatiques sont moins qu'optimales pour des études in vivo sur la prostate humaine.

Pour résumer, on peut dire que l'on a proposé essentiellement dans l'art antérieur :

a) de diminuer le niveau d' activité de la 5
alpha-réductase dans la prostate d'où un effondrement
du taux de DHT,

b) de recourir à une antiaromatase et de
5 produire une chute des concentrations d'oestrogènes.

On a souligné les inconvénients de ces méthodes
qui ne permettent en aucun cas le rétablissement d'une
stimulation androgénique physiologique.

L'administration de DHT sous forme de gel
10 percutané ou d'heptanoate injectable par voie
intramusculaire n'a été envisagée selon l'art antérieur
que pour le traitement de gynécomastie ou
d'hypogonadisme. Mais il est évident que les bénéfices
et les risques, en particulier, prostatiques, chez les
15 adolescents et les jeunes adultes sont différents de
ceux de l'homme âgé ou, plus généralement, de plus de
50 ans. On pourra se reporter sur ce type
d'administration à la demande de brevet européen
0.197.753 à priorité du 30 mars 1984 déposé au nom du
20 Baylor College of Medicine.

Selon la présente invention, on recourt à
l'effet antiaromatisation lié à l'augmentation du taux
de DHT. Mais alors que l'art antérieur considérait que
la DHT était nocive dans le sens de l'hypertrophie
25 prostatique, l'invention est basée sur l'utilisation de
concentrations plasmatiques plus élevée attestées par
des dosages précis, qui donnent l'effet inverse de

celui jusque là attendu. Cet effet contraire aux considérations habituelles n'avait jamais été décrit et, se révèle comme on le verra plus loin, efficace.

Par ailleurs, selon un mode de réalisation préféré de l'invention, les compositions sont administrées par voie percutanée et donc distribuant les principes actifs de façon plus régulière et mieux prolongée dans le temps, que dans le cas des injections qui provoquent de fortes variations intraindividuelles de principe actif, comme dans le cas de la demande européenne citée ci-dessus.

Il convient pour l'homme de l'art d'administrer des quantités de DHT qui assurent une teneur plasmatique de l'ordre de 2,5 à 10 ng/ml. Les doses administrées dépendront donc de la teneur initiale chez le patient et de la teneur souhaitée. Des analyses sanguines permettent de suivre l'évolution et de faire varier les doses administrées en conséquence.

On notera également que la somme des teneurs plasmatiques en T + DHT est en moyenne supérieure à 3,5 ng/ml chez l'homme normal. La teneur en testostérone est, en moyenne, dix fois plus forte que celle en DHT. Selon l'invention, on réduit cette proportion et on va même jusqu'à l'inverser, et selon l'invention on se fixera pour but préférentiel plus de 3 ng/ml de DHT pour moins de 1,5 ng/ml de testostérone.

Pour mieux faire comprendre les caractéristiques techniques et les avantages de la présente invention, on va en décrire un exemple de réalisation étant bien entendu que celui-ci n'est pas
5 limitatif quant à son mode de mise en oeuvre et aux applications qu'on peut en faire.

On réalise la composition suivante constituée par un gel hydroalcoolique à teneur en DHT de 0,5 à 3,5%, de préférence 2,5%.

10 On administre 5 à 10 g par jour de ce gel par voie percutanée selon les besoins appliqués sur une grande surface (bras, avant-bras, épaules). On contrôle les taux plasmatiques en T et en DHT, et on corrige la dose journalière en conséquence pour maintenir ces taux
15 dans les limites ci-dessus indiquées.

On a effectué les essais comparatifs suivants :

Au cours d'études menées par la demanderesse, on a suivi les évolutions prostatiques chez 37 hommes âgés de 55 à 70 ans avec de hauts niveaux plasmatiques
20 de GLHS et des symptômes cliniques attribués à un hypogonadisme, et ceci avec un traitement à la DHT par voie percutanée et pendant une durée de 6 mois à 5 années.

Chez 27 sujets dont on contrôlait les niveaux
25 de DHT plasmatique, de façon à éventuellement moduler les doses administrées, on a augmenté lesdits niveaux jusqu'à 2,5 à 6 ng/ml. Il en est résulté une diminution

des gonadotrophines ainsi que des teneurs plasmatiques en testostérone qui sont passées à moins de 1,5 ng/ml (de 0,5 à 1,4 selon les cas) ; quant aux niveaux plasmatiques d'oestradiol, ils ont diminué de 50%.

5 Parmi ce groupe de sujets, le volume de la prostate a diminué de façon significative, comme on a pu l'évaluer par ultrasons et par PSA (Prostate Specific Antigen). Le volume moyen des prostates était de 31,09+/-16,31 grammes avant traitement et de
10 26,34+/-12,72 grammes, soit une réduction moyenne de 15,4%, après un traitement d'une durée moyenne de 1,8 année à la DHT (P=0,01).

 Par contre, dans un groupe de 10 hommes avec des teneurs plasmatiques plus basses en DHT, c'est-à-
15 dire inférieures à 2,5 ng/ml, que l'on a traité avec les mêmes compositions sans tenir compte des variations des niveaux plasmatiques et donc sans modulation des doses administrées, on a constaté une moindre diminution des teneurs plasmatiques en testostérone qui
20 restent au-dessus de 2 ng/ml et la non-variation des teneurs plasmatiques en oestradiol, avec une légère augmentation non significative du volume de la prostate qui est passée de 31,6+/-16,38 grammes avant traitement à 36,15+/-16,62 grammes après un traitement d'une durée
25 moyenne de 1,7 année, soit +14,4% d'augmentation.

REVENDICATIONS

1.- Composition androgénothérapique à effet favorable sur l'hyperplasie de la prostate, caractérisée par le fait qu'elle contient de la dihydrotestostérone en quantité administrée correspondant à un taux de la dihydrotestostérone seule supérieur à 2,5 ng/ml et à un taux plasmatique total en testostérone et en dihydrotestostérone supérieur à 3,5 ng/ml chez l'homme normal.

2.- Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme administrable par voie percutanée.

3.- Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée par le fait qu'elle est constituée par un gel hydroalcoolique à 0,5 à 3,5% de dihydrotestostérone.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 94/00617A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>THE PROSTATE, vol.15, no.2, 1989 pages 95 - 103 'Prevention and treatment of experimental prostate cancer in Lobound-Wistar rats. I. Effects of Estradiol, Dihydrotestosterone, and Castration' see page 96, line 27 - line 31 see page 97, line 10 - line 21 see page 99, line 32 - line 40 see page 101, line 34 - line 38 see page 102, line 13 - line 15 --- -/--</p>	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 1994

Date of mailing of the international search report

26.09.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gerli, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 94/00617

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	THE PROSTATE, vol.10, no.4, 1987 pages 325 - 331 'Dihydrotestosterone does not induce prostate adenocarcinoma in L-W rats' see page 329, line 11 - page 330, line 6 ---	1-3
Y	BULL.CANCER, vol.73, no.1, 1986 pages 36 - 46 'Cancer de la prostate: bases biologiques pour l'emploi d'un antiandrogène dans le traitement' see page 37, left column, line 6 - line 9 see page 37, left column, line 47 - line 53 ---	1-3
Y	THE PROSTATE, vol.6, no.1, 1985 pages 19 - 25 'DHT in prostate cancer tissue- a guide to management and therapy' see page 20, line 12 - line 15 see page 21, line 14 - line 19 see page 21, line 27 - line 29 see page 23, line 7 - line 13 -----	1-3

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No.
PCT/FR 94/00617

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 5 A61K31/565

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 5 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>THE PROSTATE, vol.15, no.2, 1989 pages 95 - 103 'Prevention and treatment of experimental prostate cancer in Lobound-Wistar rats. I. Effects of Estradiol, Dihydrotestosterone, and Castration' voir page 96, ligne 27 - ligne 31 voir page 97, ligne 10 - ligne 21 voir page 99, ligne 32 - ligne 40 voir page 101, ligne 34 - ligne 38 voir page 102, ligne 13 - ligne 15 --- -/--</p>	1-3

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 Septembre 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26.09.94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gerli, P

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	THE PROSTATE, vol.10, no.4, 1987 pages 325 - 331 'Dihydrotestosterone does not induce prostate adenocarcinoma in L-W rats' voir page 329, ligne 11 - page 330, ligne 6 ---	1-3
Y	BULL.CANCER, vol.73, no.1, 1986 pages 36 - 46 'Cancer de la prostate: bases biologiques pour l'emploi d'un antiandrogène dans le traitement' voir page 37, colonne de gauche, ligne 6 - ligne 9 voir page 37, colonne de gauche, ligne 47 - ligne 53 ---	1-3
Y	THE PROSTATE, vol.6, no.1, 1985 pages 19 - 25 'DHT in prostate cancer tissue- a guide to management and therapy' voir page 20, ligne 12 - ligne 15 voir page 21, ligne 14 - ligne 19 voir page 21, ligne 27 - ligne 29 voir page 23, ligne 7 - ligne 13 -----	1-3